Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Stuttgart-Cannstatt
Vorstand: Prof. Dr. Schmidtmann

Anatomische Untersuchungen an der norddeutschen und süddeutschen Rattenschilddrüse

unter besonderer Berücksichtigung der Jodwirkung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von

Walter Orywall

aus Düsseldorf

1932

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Dekan: Prof. Dr. Wolf.

Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich.

Sonderdruck aus: Virchows Archiv, Bd. 287; Heft 2.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550010_0008

Seitdem das endemische Vorkommen von Kropf bekannt ist, hat man sich mit der Frage nach der Ursache des Auftretens von Schilddrüsenvergrößerungen in bestimmten Gegenden beschäftigt, ohne in den letzten 50 Jahren zu einem sicheren Ergebnis gekommen zu sein. Was die bisherigen Untersuchungen als sicheres Ergebnis gezeitigt haben, ist, daß den verschiedenen Kropfgegenden eine bestimmte Entwicklung und anatomischer Bau der Schilddrüse eigentümlich ist. Schon das Gewicht der Neugeborenenschilddrüse liegt in Kropfgegenden höher als in kropfarmen Ländern. Während in den kropfarmen Gebieten die Entfaltung der Schilddrüsenalveolen und ihre Anfüllung mit Kolloid sich in den ersten zwei Lebensjahren vollzieht, verzögert sich die Entwicklung dieses Vorgangs in den Kropfgegenden wesentlich, so daß bis zur Geschlechtsreife die Schilddrüsen das Bild der diffusen, parenchymatösen kolloidarmen Struma bieten.

Von dieser Zeit an tritt in den Kropfländern auffallend häufig eine Knotenstruma auf, indem inmitten des kolloidarmen Gewebes sich teils großfollikuläre, teils kleinfollikuläre Knoten von sehr verschiedener Wachstumsneigung bilden, die wiederum den verschiedensten Entartungsvorgängen im Verlauf des weiteren Lebens anheimfallen können.

Während die systematischen anatomischen Untersuchungen uns einen recht guten Einblick in den charakteristischen anatomischen Bau des endemischen Kropfs vermittelt haben, fehlt einstweilen noch jede Erkenntnis der funktionellen Bedeutung dieses anatomischen Baus. Man hat versucht aus dem Jodgehalt Rückschlüsse auf die Funktion zu machen, man hat den Jodgehalt verglichen mit der biologischen Wirksamkeit einzelner Schilddrüsen und ist zu keinem sicheren Ergebnis gekommen. Schon die Analysen der einzelnen Forscher über den Gesamtjodgehalt der Kröpfe

bestimmter Gegenden gehen auseinander, so findet *Oswald* in den Schweizer Strumen besonders hohe absolute Jodwerte, während *Baumann* bei den Freiburger Strumen sowohl den absoluten wie relativen Jodwert niedriger findet als in kropffreier Gegend. An sich erscheint es bei dem mannigfaltigen anatomischen Bild nicht wahrscheinlich, daß systematische Untersuchungen des Jodgehalts zu einem einheitlichen Ergebnis führen. Es ist doch wohl anzunehmen, daß bei der Mannigfaltigkeit der anatomischen Strukturen der verschiedenen Kröpfe die Bindungsfähigkeit für das Jod variiert. Kommt man bei dem Vergleich von Schilddrüsengröße und Jodgehalt zu keinen einheitlichen Ergebnissen, so werden diese Ergebnisse noch viel verwickelter, wenn man Schilddrüsenstruktur, Jodgehalt und biologische Wirkung miteinander vergleicht.

Die biologische Wirkung der Schilddrüse läßt sich auf verschiedene Weise erschließen. Zunächst kann man aus der Krankengeschichte ersehen, welche Wirkung die Schilddrüse auf den Träger des Kropfes ausgeübt hat. Man kann ferner die Schilddrüse auf ihre Wirksamkeit im Kaulquappenversuch prüfen. Derartige Untersuchungen haben bisher zu keinem irgendwie brauchbaren Ergebnis geführt. Man kann bei gleichem Bau einer Schilddrüse oder eines einzelnen Schilddrüsenknotens klinisch Hyper- und Hypothyreosen finden. Im allgemeinen haben sich in den Untersuchungen von *Wegelin* und *Abelin* kolloidreiche Schilddrüsenknoten im Kaulquappenversuch als gut wirksam erwiesen, aber es finden sich auch unter den kolloidarmen ebenso wirksame und unter den kolloidreichen auch Schilddrüsen von ausgesprochen geringer Wirksamkeit, so daß man von dem anatomischen Bau auf die Wirksamkeit keinen Rückschluß machen kann.

Ist dieses unbefriedigende Untersuchungsergebnis vielleicht darauf zurückzuführen, daß wir in den menschlichen Schilddrüsen nicht das richtige Untersuchungsmaterial vor uns haben? Wir müssen uns darüber klar sein, daß das, was wir bei der operativ entfernten Schilddrüse untersuchen können, nur ein Augenblickszustand ist, der von sehr vielen Einflüssen abhängig ist. So sind zahlreiche operativ entfernte Kröpfe mit Jod vorbehandelt, diese Jodvorbehandlung führt in den meisten Fällen von Hyperthyreose zu einer recht erheblichen Senkung des Grundumsatzes, so daß die Schilddrüse zur Zeit der Operation sicher unter ganz anderen Bedingungen gestanden hat als während der Krankheit, die den Kranken zum Arzt führte. Neben diesem einen willkürlich herausgegriffenen Beispiel gibt es noch sehr viel andere von außen und innen kommende Einflüsse, welche auf die Tätigkeit der Schilddrüse einwirken. Hinzu kommt, daß die Wirksamkeit der Schilddrüse in dem Organismus sicher nicht von der Tätigkeit der Schilddrüse allein abhängig ist, sondern von dem Zusammenspiel der Drüsen mit innerer Sekretion, wie auch von dem Ansprechen des Organismus auf das Schilddrüsensekret beeinflußt wird.

Es ist des weiteren zu berücksichtigen, daß das operativ gewonnene Material nur Schilddrüsen zur Verfügung stellt, die auf Grund irgend einer krankhaften Veränderung entfernt wurden, das eigentliche „normale" Material aber fehlt.

Daher erscheint es wünschenswert, sich nach einem geeigneten Versuchstier umzusehen, an welchem sich die Einwirkungen der verschiedensten Maßnahmen auf Bau und Leistung der Schilddrüse prüfen lassen.

Es ist von den verschiedensten Forschern beschrieben, daß sich in den Kropfgegenden die Haustiere in der gleichen Weise wie der Mensch in Bezug auf die Schilddrüse verhalten, so sind Kröpfe bei Hunden, Schweinen, Ratten u. a. m. in den Kropfgegenden beobachtet worden.

Wir haben als Vorbereitung zu weiteren Versuchen zunächst geprüft, ob die aus der Umgebung von Stuttgart stammenden weißen Ratten Schilddrüsenvergrößerungen mit Regelmäßigkeit zeigen, so daß sie zu den geplanten Versuchen geeignet wären. Die Untersuchungen wurden in der Weise vorgenommen, daß vergleichsweise die Schilddrüsen hiesiger Ratten und die Schilddrüsen von Ratten aus der norddeutschen Tiefebene freipräpariert, gewogen und danach histologisch bearbeitet wurden. Die histologische Bearbeitung wird in der Weise vorgenommen, daß ein Schilddrüsenlappen paraffineingebettet und in Serien geschnitten wird. Es ist notwendig Serienschnitte anzufertigen, da an einzelnen Schnitten sich ein Urteil über das Gesamtverhalten der Schilddrüse nicht gewinnen läßt. Wie aus der späteren Beschreibung zu ersehen ist, verhalten sich die Alveolen am Rande des Lappens im allgemeinen anders als die in der Mitte, man wäre also Täuschungen ausgesetzt, wenn man nur Teile des Schilddrüsenlappens untersuchen würde.

Der zweite Schilddrüsenlappen wird zur Konstanz getrocknet und gepulvert zur biologischen Untersuchung.

Unsere Ratten aus der norddeutschen Ebene stammen aus der Umgebung von Leipzig. Die erste untersuchte Reihe umfaßt 8 Leipziger und 5 Stuttgarter Ratten. Im Durchschnitt sind die Leipziger Ratten etwas schwerer als die uns zur Verfügung stehenden Stuttgarter Ratten (s. Tabelle). Trotzdem ist das absolute Gewicht der Schilddrüsen der Leipziger Ratten wesentlich kleiner als das der Stuttgarter Ratten. (Bei dem Wägen muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß die Wägung unmittelbar nach dem Herauspräparieren der Schilddrüse vorgenommen wird, damit durch Eintrocknen nicht ein Gewichtsverlust entsteht.) Das Gewicht der Schilddrüsen der Leipziger Ratten schwankt zwischen 16 und 28,3 mg, das der Stuttgarter Ratten zwischen 26 und 36 mg.

Setzt man dieses absolute Schilddrüsengewicht ins Verhältnis zum Körpergewicht der Ratten, so ist der Unterschied noch auffälliger. Bei den Leipziger Ratten beträgt das Verhältnis durchschnittlich 1 : 12000, bei den Stuttgarter Ratten 1 : 5300.

Finden sich bei den Gewichten der Rattenschilddrüsen schon ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen, so stimmt der histologische Befund damit ebenfalls gut überein. Auch bei den Stuttgarter Ratten wird das hohe Gewicht der Schilddrüse durch eine Kolloidarmut und einen relativen Epithelreichtum bedingt. Wie bei der menschlichen Schilddrüse der Kropfgegend ist die Stuttgarter Rattenschilddrüse wenig entfaltet, in großen Bezirken ist es überhaupt noch zu keiner Entfaltung gekommen, an anderen Stellen finden sich in den wenig entfalteten

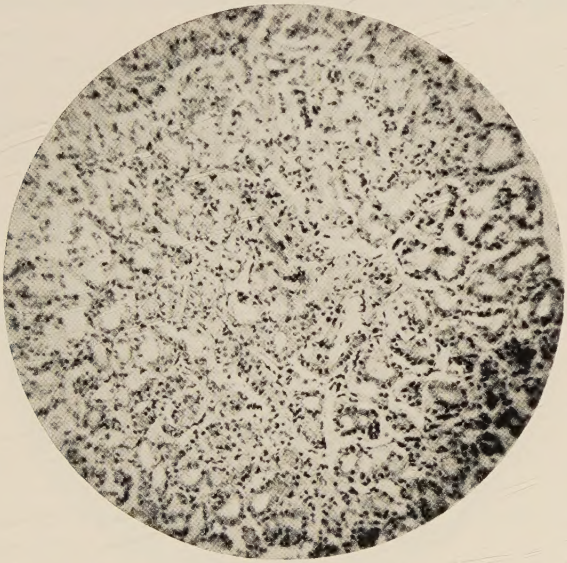

Abb. 1. Unbehandelte Schilddrüse einer Stuttgarter Ratte.

Alveolen abgeschilferte Epithelien. Kolloidhaltige Alveolen finden sich nur vereinzelt in den Randteilen (s. Abb. 1).

Demgegenüber zeigen die Leipziger Ratten kein so ganz einheitliches Bild. Allen eigentümlich ist eine deutlich stärkere Entfaltung der Bläschen und ein größerer Kolloidgehalt. Am ausgesprochensten ist die Entfaltung der Alveolen in den Rändern, diese Alveolen enthalten auch mehr Kolloid als die zentralen. In Zentrum finden sich bei den meisten Schilddrüsen noch kleinere Bezirke, die kolloidarm sind und abgestoßene Epithelien in den Alveolen enthalten. Das Epithel ist im Vergleich zu den Stuttgarter Drüsen wesentlich flacher, das Bindegewebe ist weniger reichlich vorhanden. Dieses unterschiedliche Verhalten der Leipziger und Stuttgarter Rattenschilddrüsen stimmt gut überein mit den Erfahrungen von *Langhans* und *Wegelin*, welche bei der Berner weißen Ratte recht bedeutende Kropfbildung beobachten konnten. Es zeigt des weiteren aber auch eine gute Übereinstimmung mit dem Verhalten der menschlichen Schilddrüse

der verschiedenen Gegenden und so erscheint die Ratte als geeignetes Versuchstier zur Bearbeitung der Frage nach der funktionellen Bedeutung der verschiedenen Schilddrüsenstrukturen unter besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes (s. Abb. 2).

Bevor man an funktionelle Prüfungen herangehen kann, muß man versuchen, sich experimentell verschiedenartige charakteristische anatomische Strukturen zu schaffen.

Es ist bekannt, daß die menschlichen endemischen Kröpfe durch geeignete Jodgaben sich verkleinern, bezw. durch schützende Jodgaben

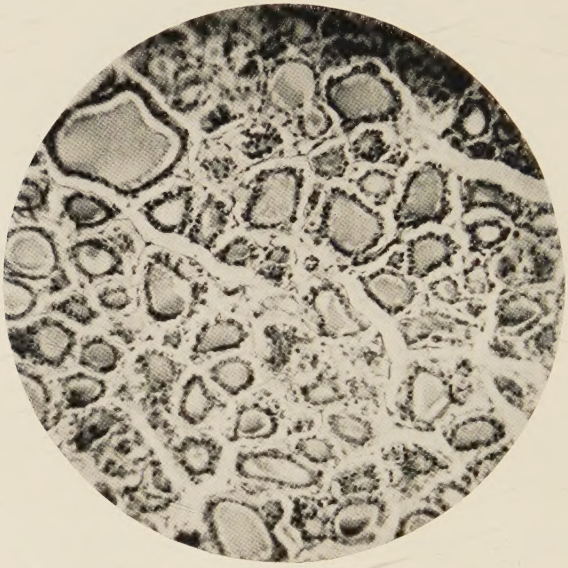

Abb. 2. Unbehandelte Schilddrüse einer Leipziger Ratte.

die Kropfentwicklung in diesen Ländern hintan gehalten wird. Die histologische Untersuchung derartiger mit Jod behandelter Schilddrüsen läßt eine bessere Entfaltung der Schilddrüsenbläschen und ein reichlicheres Vorkommen von Kolloid erkennen. Lassen sich nun ähnliche Erfolge durch eine Jodbehandlung auch bei den Rattenschilddrüsen erzielen?

Jodfütterungen, bezw. parenterale Einverleibung von Jod ist bei Ratten wiederholt vorgenommen worden, die Versuchsergebnisse gehen zum Teil auseinander. Die Fragestellung bei diesen Arbeiten ist eine verschiedene. In den meisten Arbeiten wird der Einfluß des Jods auf das Gewicht der Schilddrüse geprüft, in einigen werden auch histologische Untersuchungen vorgenommen und hierbei besonders auf die Zellteilungstätigkeit der Epithelien geachtet. Der Jodeinfluß wird auf verschiedene Weise geprüft: 1. durch Vergleich der Wirkung völlig

jodfreier Nahrung mit der üblichen Ernährung, die geringe Jodmengen enthält *(Hellwig, Tanabe);* 2. durch Vergleich normal ernährter Tiere mit solchen, die oral oder parenteral eine Jodzugabe zu der normalen Ernährung erhielten *(Chouke, Hayden, Wenner* und *Rucker, Irsigler, Krauß* und *Monroe, Rabinowitsch, Minowada, Tanabe).*

Hellwig und *Chouke* finden keinerlei Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Ratten, während alle übrigen Untersucher Veränderungen beschreiben. *Hayden, Wenner* und *Rucker,* sowie *Krauß* und *Monroe* haben deutliche Gewichtsabnahmen der jodbehandelten Schilddrüsen gefunden.

Von histologischen Veränderungen beschreiben sowohl *Irsigler* wie *Rabinowitsch* eine Zunahme der Mitosen der Bläschenepithelien, ferner eine Abschilferung, und *Irsigler* beobachtet nach längerer Versuchszeit eine Kolloidspeicherung in den Alveolen. Bei täglichen Gaben von 0,05 g Jodkali beobachtet *Minowada* nach 50 Tagen eine Abplattung des Bläschenepithels, eine Verminderung der Capillaren, gelegentlich Vermehrung, oft Verschwinden des Kolloids. Nach höheren Jodgaben sind Veränderungen, die auf eine Leistungssteigerung des Organs deuten, von ihm beobachtet worden. (Nähere Angaben fehlen in dem Bericht, die Originalarbeit war uns nicht zugänglich.)

Zu unseren Jodfütterungsversuchen benutzten wir wieder vergleichsweise Stuttgarter und Leipziger Ratten, die nach verschieden langer Zeit getötet wurden. Die erste Reihe umfaßt 8 Stuttgarter und 12 Leipziger Ratten. Die 8 Stuttgarter und 7 der Leipziger Ratten erhielten täglich kleine Mengen Jod, die übrigen Leipziger Ratten wurden zum Vergleich benutzt. Die Tötung der Tiere ist in verschiedenen Abständen zwischen 1 Monat und 4 Monaten erfolgt (s. Tabelle).

Tabelle 1. *I. Reihe: Unbehandelte Ratten.*

Nr.	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Rattengewicht	Nr.	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Rattengewicht
			Leipziger Ratten.				
1	20	260	1 : 13 000	5	22	240	1 : 10 900
2	16	210	1 : 13 125	6	20	230	1 : 11 500
3	20	210	1 : 10 500	7	16,2	200	1 : 12 345
4	18	195	1 : 10 830	8	28,3	340	1 : 12 014
			Stuttgarter Ratten.				
1	28	220	1 : 7 857	4	26	125	1 : 4 807
2	26	110	1 : 4 230	5	35	160	1 : 4 571
3	36	190	1 : 5 277				

Bei diesen ersten Untersuchungen lassen die Stuttgarter Schilddrüsen ein sehr charakteristisches Verhalten erkennen: das Schilddrüsengewicht nimmt ab, die absoluten Gewichte betragen 16,8—22,4 mg, die relativen

Gewichtswerte schwanken zwischen 1 : 6944 und 1 : 13823. Im allgemeinen geht die Gewichtsabnahme mit der Versuchslänge parallel. Histologisch zeigen diese Schilddrüsen übereinstimmend eine sehr gute Entfaltung ihrer Bläschen. In ihnen findet sich ein dünnflüssiges, deutlich eosinophiles Kolloid, das die Alveolen gleichmäßig ausfüllt (s. Abb. 3). Die Epithelien sind entsprechend der Entfaltung und Füllung der Bläschen abgeflacht. Bei den länger im Versuch gewesenen Ratten findet sich mit der Länge der Versuchsdauer zunehmend zwischen den Alveolen ausgetretenes eosinophiles Kolloid.

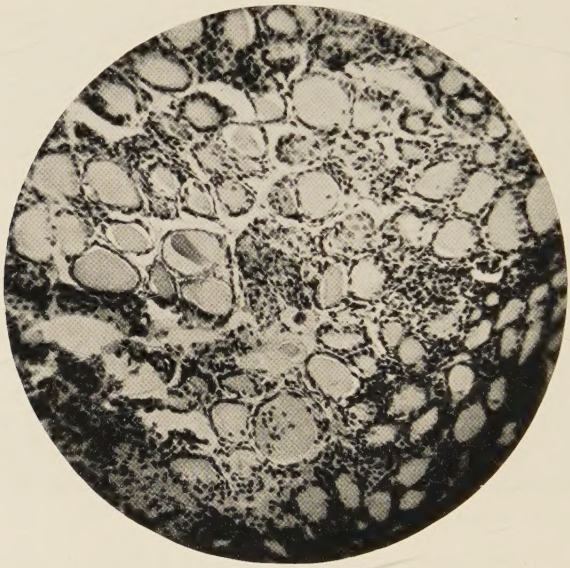

Abb. 3. Schilddrüse einer Stuttgarter Ratte nach sechstägiger Jodverabreichung. Vergr. wie bei Abb. 1.

Nicht ganz so einheitlich ist das Bild, das die Leipziger mit Jod gefütterten Ratten zeigen. Eine so deutliche Gewichtsabnahme wie bei den Stuttgarter Ratten ist nicht festzustellen, immerhin bewegen sich die Gewichte an der unteren Grenze der nicht behandelten Ratten und unterschreiten diese Grenze in verschiedenen Fällen.

Histologisch gewinnt man wohl den Eindruck, daß die mit Jod behandelten Drüsen etwas größere Bläschen wie die nicht behandelten zeigen, und das in ihnen enthaltene Kolloid dünnflüssiger ist. Die Epithelien der jodbehandelten Schilddrüsen sind etwas flacher als die der nicht behandelten Drüsen. Im ganzen sind also die Unterschiede keine besonders großen, vor allem ist auch zwischen den länger und kürzer behandelten Drüsen kein wesentlicher Unterschied zu verzeichnen (s. Abb. 4). Aus diesen gleichmäßigen Befunden fällt eine Schilddrüse heraus:

Es handelt sich dabei um die Ratte $B_2 5$, die vom 5. 3.—18. 4. 32 mit kleinen Jodgaben behandelt wurde. Bei dieser Ratte findet sich kein gleichmäßiger Bau, sondern die Schilddrüse wird durch breite Bindegewebsbündel in unregelmäßige Felder geteilt, von denen die mittleren einen mikrofollikulären Bau zeigen, während die peripheren zum Teil großalveolär sind. In den mikrofollikulären Teilen enthalten die Bläschen nur sehr wenig Kolloid, die Epithelien zeigen eine eigenartige körnelige bis schaumige Struktur, sie enthalten in ihrem Protoplasma

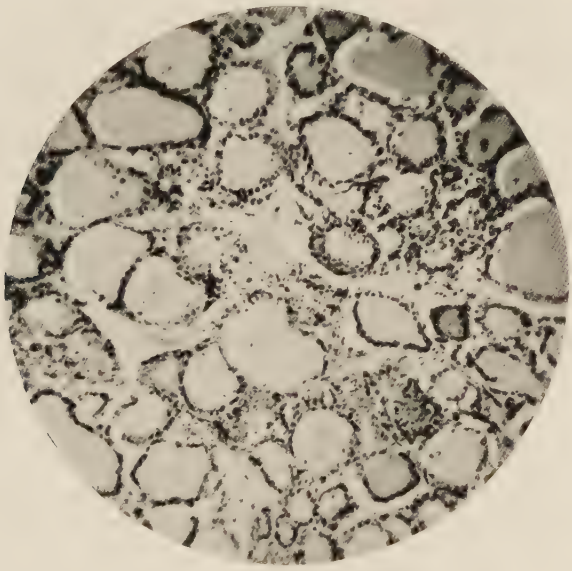

Abb. 4. Sahilddrüse einer Leipziger Ratte, die längere Zeit mit kleinen Jodgaben behandelt wurde. Vergr. wie bei Abb. 1.

stark eosinophile Granula. Die Grenze zwischen dem geronnenen Kolloid im Alveolarlumen und diesen Epithelien ist unscharf. Stellenweise sind die Epithelien abgeschilfert.

Worauf dieses eigenartige Verhalten der einen Ratte zurückzuführen ist, läßt sich aus der alleinigen Betrachtung der Schilddrüsen dieser Rattenversuchsreihe nicht mit Sicherheit erschließen. Vergleicht man aber den hier erhobenen Befund mit den Schilddrüsenbildern, wie wir sie später bei mit hohen Jodgaben behandelten Leipziger Ratten zu sehen bekommen, so findet sich hier eine gewisse Ähnlichkeit. Daher ist die Vermutung naheliegend, daß diese Ratte entweder besonders reichlich von der jodhaltigen Nahrung zu sich genommen oder eine besondere Empfindlichkeit für das Jod hat und die hervorgerufene Veränderung als Reizzustand anzusehen ist.

Der geringe Unterschied zwischen der Schilddrüsenstruktur der Leipziger Ratten, die mit und ohne Jodzusatz ernährt worden sind, läßt die Frage entstehen, ob die Jodzugabe für die Leipziger Ratten nicht einen geringfügigeren Reiz bedeutet wie für die Stuttgarter Ratten. Sind doch die Leipziger Ratten an sich an größere Jodmengen in der Nahrung gewöhnt. Es erschien daher wünschenswert, zu prüfen, ob durch höhere Jodgaben ein anderer anatomischer Befund bei den Leipziger Ratten zu erhalten war.

Tabelle 2. *II. Reihe: Mit kleinen Jodgaben behandelte Ratten.*

Nr.	Versuchsdauer Tage	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Körpergewicht	Nr.	Versuchsdauer Tage	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Körpergewicht
				Stuttgarter Ratten.					
A 6	32	18	125	1 : 6944	A 7	79	21	260	1 : 12380
A10	44	17	215	1 : 12647	A 1	93	22,4	160	1 : 7143
A 4	51	17	145	1 : 8529	A 9	108	17	190	1 : 11176
A 5	65	16,8	155	1 : 9118	A 3	125	17	235	1 : 13823
				Leipziger Ratten.					
$B_1$3	32	17	165	1 : 9705	$B_1$2	79	15,6	270	1 : 17307
$B_1$5	44	12	185	1 : 15416	$B_1$4	93	18,6	200	1 : 10752
$B_1$7	51	16	230	1 : 14375	$B_1$1	108	18	240	1 : 13333
$B_1$6	65	24,5	210	1 : 8571					
				Unbehandelte Leipziger Ratten zum Vergleich.					
$B_2$3	32	23,5	225	1 : 9617	$B_2$7	79	19,5	255	1 : 14571
$B_2$6	44	17,5	255	1 : 14571	$B_2$5	108	14,5	165	1 : 11379
$B_2$4	51	18	135	1 : 7500					

Tabelle 3. *III. Reihe: Mit hohen Jodgaben behandelte Leipziger Ratten.*
Tagesdosis pro Ratte 0,02 g KJ.

Nr.	Versuchsdauer Tage	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Körpergewicht	Nr.	Versuchsdauer Tage	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis Schilddrüsen-: Körpergewicht
1	6	24	230	1 : 9583	6	24	19,3	240	1 : 12435
2	6	16	240	1 : 15000	7	48	16,8	200	1 : 11870
3	12	22	230	1 : 10454	8	48	19	200	1 : 10526
4	12	17	160	1 : 15294	9	92	16	230	1 : 14375
5	24	25	360	1 : 14400	10	92	18	250	1 : 13838
				Unbehandelte Leipziger Ratten zur Kontrolle.					
1	6	24	235	1 : 9791	4	12	19	290	1 : 15263
2	6	27,5	290	1 : 10545	5	24	25	235	1 : 9736
3	12	19	185	1 : 9736	6	24	23,8	240	1 : 15263

Es wurde eine Reihe von 16 Leipziger Ratten verwandt, davon wurden 10 Tiere in den Versuch genommen, 6 Tiere wurden zu entsprechender

Zeit zum Vergleich getötet. Von den 10 Versuchstieren wurden je zwei zu gleicher Zeit getötet, um den Zufall des Einzelbefundes zu vermeiden. Getötet wurden die Tiere nach 6, 12, 24, 48 und 92 Tagen. Während dieser Versuchszeit erhalten die Tiere täglich je 0,02 g Jodkali in Form einer 2%igen wässerigen Lösung, welche dem Gesamtfutter beigemischt wird.

Die Größe der Schilddrüsen der unbehandelten und behandelten Ratten unterscheidet sich nicht wesentlich, das Schilddrüsengewicht der

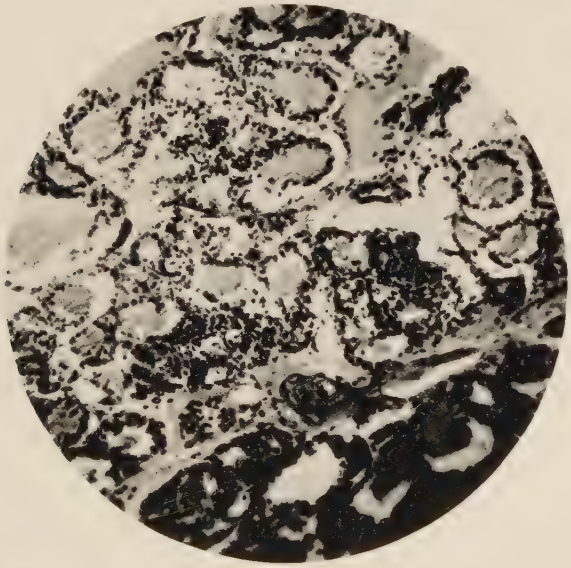

Abb. 5. Schilddrüse einer Leipziger Ratte, die 24 Tage mit hohen Joddosen behandelt wurde. Vergr. wie bei Abb. 1.

behandelten Tiere liegt im allgemeinen nur um ein geringes niedriger als das der unbehandelten Tiere. Histologisch unterscheiden sich die Schilddrüsen der unbehandelten Tiere nicht von dem Befund der ersten 8 Leipziger Ratten: sie haben kleine Bläschen mit einem kubischen Epithel und enthalten ein stark eosinophiles Kolloid. Die Schilddrüsen der behandelten Ratten zeigen bereits nach 6 Tagen zwischen den Bläschen ausgetretenes Kolloid. Die Epithelien zeigen zu diesem Zeitpunkt noch keine wesentlichen Veränderungen.

Nach 12 Tagen haben die Veränderungen zugenommen: es ist reichlicher Kolloid ausgetreten, außerdem finden sich stellenweise polsterartige Epithelvorwölbungen in den Bläschen, deren Größe stark schwankt. Neben prall gefüllten finden sich zusammengefallene Bläschen, deren Epithelien ein wolkiges, deutlich eosinophiles Protoplasma besitzen, das sich unscharf von den Kolloidresten abgrenzt.

Am ausgesprochensten sind diese Veränderungen nach 24 Tagen: in diesem Stadium finden sich tief in die Bläschenlichtung sich vorwölbende polsterartige Epithelwucherungen, welche fast zottenartig aussehen, und zwischen den Bläschen sehr reichlich ausgetretenes, von zusammengefallenen Alveolen begrenztes Kolloid enthalten (Abb. 5).

Während bis zu diesem Stadium mit der Zunahme der Versuchsdauer eine Zunahme der geweblichen Veränderungen festzustellen ist, zeigt die histologische Schilddrüsenuntersuchung der nach 48 Tagen getöteten Ratten sehr viel geringfügigere Veränderungen: nur an vereinzelten Stellen findet sich zwischen den Bläschen Kolloid, der Bau ist wiederum ein mehr regelmäßiger, die Bläschen sind in der Peripherie stark entfaltet und enthalten viel Kolloid, in der Mitte sind sie etwas weniger entfaltet, enthalten ein gleichmäßiges, schwach eosinophiles Kolloid. Die Epithelien sind flach, einschichtig und durchaus regelmäßig angeordnet. Auffällig ist, daß zwischen den Bläschen sich jetzt ein reichlicheres Bindegewebe als ursprünglich befindet.

Nach 92 Tagen lassen sich die mit Jod behandelten Schilddrüsen, abgesehen von ihrem Bindegewebsreichtum, nicht mehr von den unbehandelten Drüsen unterscheiden: die Bläschen sind mittelgroß, enthalten stark eosinophiles, glattes Kolloid. Zwischen ihnen findet sich nirgends mehr ausgetretenes Kolloid, sondern ein vermehrtes, zartes Bindegewebe, die Epithelien sind kubisch, einschichtig, zeigen keinerlei Polsterbildung oder irgendwelche Zeichen vermehrten Wachstums.

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe läßt sich feststellen: Durch größere Jodgaben lassen sich bei den Leipziger Ratten auch bestimmte Schilddrüsenveränderungen hervorrufen. Außer einer Vermehrung des Kolloidgehaltes kommt es zum Austreten des Kolloids zwischen die Bläschen, zu Epithelwucherungen und Epithelpolsterbildungen. Diese Veränderungen nehmen mit der Versuchsdauer nur bis zum 24. Tage zu, von da an werden die Veränderungen geringfügiger, bis am 92. Tage wieder ein fast normales Schilddrüsenbild erreicht ist. Worauf diese „Gewöhnung" an die Jodgaben zurückzuführen ist, läßt sich aus dem histologischen Bild nicht erschließen.

Vergleichen wir die bisherigen Ergebnisse dieser ersten Jodfütterungen, so haben die Stuttgarter Ratten viel deutlichere Schilddrüsenveränderungen erkennen lassen als die Leipziger. Aus diesem Grund erschien es zweckmäßig, die Veränderungen an den Stuttgarter Schilddrüsen in kleineren Zeitabständen noch näher zu prüfen.

Es wurden deshalb 25 Stuttgarter Ratten in den Versuch genommen. Diese erhielten täglich zu ihrer Nahrung pro Ratte 4 mg Jodkali. Die 25 Tiere wurden in 5 Einzelreihen eingeteilt, und diese Fünferreihen nach 6, 12, 24, 48 und 96 Tagen getötet. Auch bei diesen Ratten ist eine deutliche Abnahme des Schilddrüsengewichts festzustellen, die bereits

nach 6tägiger Versuchsdauer deutlich vorhanden ist. Mit der weiteren Versuchsdauer schreitet die Abnahme des Schilddrüsengewichts ständig fort, so daß nach 96 Tagen das relative Schilddrüsengewicht im Durchschnitt 1 : 10950 beträgt, also fast das relative Schilddrüsengewicht der norddeutschen Ratten erreicht. Dabei ist bemerkenswert, daß diese Gewichtsabnahme bei den ersten Versuchsreihen eine verhältnismäßig größere ist, während sie bei den späteren Versuchen im Verhältnis immer geringfügiger wird. Während bei den unbehandelten Ratten sich ein Durchschnittsgewicht von 1 : 5300 fand, ist dieses Durchschnittsgewicht nach den ersten 24 Tagen auf 1 : 9800 abgefallen, in den nächsten 24 Tagen sinkt das Durchschnittsgewicht nur auf 1 : 10300, und in den weiteren 48 Tagen auf 1 : 10950 ab.

Tabelle 4. *IV. Reihe: Mit kleinen Jodgaben behandelte Stuttgarter Ratten (Reihenversuch).* Tagesdosis pro Ratte 0,004 g KJ.

Nr.	Versuchsdauer Tage	Gewicht der Schilddrüse mg	Gewicht der Ratte g	Verhältnis
1	6	14	115	1 : 8214
2	6	15,5	105	1 : 6774
3	6	17	105	1 : 6176
4	6	12	115	1 : 9583
5	6	14	120	1 : 8571
	Nach 6 Tagen durchschnittliches Gewichtsverhältnis			1 : 7860
6	12	10	80	1 : 8000
7	12	8	80	1 : 10000
8	12	8,5	80	1 : 9411
9	12	11	60	1 : 5454
10	12	9	80	1 : 8888
	Nach 12 Tagen durchschnittliches Gewichtsverhältnis			1 : 8400
11	24	12	100	1 : 8333
12	24	12,4	115	1 : 9274
13	24	13,2	120	1 : 9090
14	24	10,5	120	1 : 11428
15	24	9,2	100	1 : 10869
	Nach 24 Tagen durchschnittliches Gewichtsverhältnis			1 : 9800
16	48	12,2	135	1 : 11065
17	48	11,8	95	1 : 8050
18	48	10,5	120	1 : 11428
19	48	12,6	135	1 : 10714
20	48	14,5	155	1 : 10689
	Nach 48 Tagen durchschnittliches Gewichtsverhältnis			1 : 10300
21	96	9	115	1 : 12277
22	96	12,2	130	1 : 10655
23	96	10,5	120	1 : 11428
24	96	12	130	1 : 10833
25	96	10,2	100	1 : 9840
	Nach 96 Tagen durchschnittliches Gewichtsverhältnis			1 : 10950

Histologisch zeigt die am 6. Tag getötete Reihe übereinstimmend bei sämtlichen Ratten eine gleichmäßige Entfaltung der Bläschen, die mittelgroß, am Rand vielleicht etwas größer sind und ein deutlich eosinophiles, glattes, dünnes Kolloid enthalten. Die Epithelien sind kubisch, regelmäßig, zeigen nirgends stärkeres Wachstum. Bei den am 12. Tag getöteten Ratten ist die Entfaltung der Bläschen weiter vorgeschritten, auch hier sind sie gleichmäßig mit dem dünnen, eosinophilen Kolloid gefüllt. Entsprechend der Größenzunahme der einzelnen Alveolen nimmt die Höhe des auskleidenden Epithels ab, so daß das Epithel bei dieser Reihe bereits als flach kubisch zu bezeichnen ist.

Nach 24 Tagen sind die Bläschen noch größer geworden, so daß auch in der Mitte große, prall gefüllte Alveolen zu sehen sind. Das Bild ist ein sehr regelmäßiges, die Epithelien sind platt und bilden nur noch einen dünnen Saum um das Kolloid. An vereinzelten Stellen ist es zum Austritt von Kolloid zwischen die Bläschen gekommen.

Der wesentlichste Befund nach 48 Tagen ist die Zunahme des zwischen den Bläschen gelegenen Kolloids. Diese selbst sind groß, prall mit Kolloid gefüllt und haben ein flaches Epithel.

Nach 96 Tagen hat sich das Bild wesentlich verändert. Die Bläschen sind viel kleiner, zwischen ihnen findet sich noch etwas ausgetretenes Kolloid, welches nur an ganz vereinzelten Stellen noch breitere Straßen bildet. In dem ausgetretenen Kolloid reichlich Bindegewebskerne. Auch zwischen den Bläschen vermehrtes Bindegewebe. Während das zwischen jenen gelegene Kolloid ausgesprochen eosinophil ist, ist das in ihnen gelegene Kolloid basophil. Die Alveolarepithelien sind zylindrisch. In keinem Versuchsstadium lassen sich bei den Stuttgarter Ratten Epithelwucherungen oder irgendwelche Zeichen erhöhter Wachstumsneigung der Epithelien nachweisen.

Betrachten wir das Ergebnis unserer sämtlichen Jodfütterungen, so erscheint bemerkenswert das zunächst in die Augen fallende andere Verhalten der Stuttgarter und Leipziger Schilddrüse. Die Stuttgarter Schilddrüse reagiert bereits auf geringfügige Jodmengen mit einer deutlichen Gewichtsabnahme und gleichzeitigen Entfaltung der Drüse, der Kolloidgehalt nimmt rasch zu. Bei längerer Versuchsdauer schreiten diese Veränderungen nicht gleichmäßig fort, sondern die Entfaltung der Alveolen und der Kolloidgehalt erreicht einen gewissen Höhepunkt. Zu dieser Zeit kommt es zu einem Austritt des Kolloids aus den Alveolen. Mit den darauf folgenden Aufsaugungsvorgängen tritt ein gewisser Stillstand, bzw. Rückgang in dem Entfaltungsvorgang der Schilddrüse ein. Die Bläschen sind deutlich kleiner, ihr Epithel wird kubisch, und das Zwischengewebe weist eine Bindegewebsvermehrung auf. Jedoch erfolgt nie in der von uns beobachteten Zeit eine völlige Rückbildung der Drüse; stets ist die jodbehandelte Drüse gegenüber der unbehandelten kolloid-

reicher und ihre Bläschen sind stärker entfaltet. Es erscheint dieses Ergebnis in verschiedener Hinsicht bemerkenswert. Zunächst kann man anatomisch recht verschiedene Bilder bei Verabfolgung der gleichen Jodmengen finden, je nach dem Zeitpunkt der Untersuchung, des weiteren ist für die Frage nach der biologischen Bedeutung des anatomischen Baues wesentlich, daß sich auf diese Weise die verschiedenen aufeinanderfolgenden Schilddrüsenstrukturen biologisch auswerten lassen.

Die bei den Leipziger Ratten durch Jodgaben hervorgerufenen Schilddrüsenveränderungen sind zwar wesentlich geringfügiger als bei den Stuttgarter Ratten, stimmen grundsätzlich aber weitgehend mit ihnen überein. Auch bei den Leipziger Ratten läßt sich bei Verfütterung von kleinen Jodgaben als wesentlicher Befund eine Vermehrung des Kolloids feststellen und eine Vergrößerung der Bläschen. Da die Leipziger Ratten auch unbehandelt entfaltete, kolloidhaltige Bläschen besitzen, verändert die Jodgabe nicht in so auffälliger Weise das histologische Bild. Bei stärkeren Jodgaben lassen sich bei den Leipziger Ratten außer diesen Veränderungen noch Epithelwucherungen und Abschilferungen hervorrufen, wie sie auch im Schrifttum beschrieben sind. Auch bei diesen Veränderungen wird nach einer bestimmten Zeit ein Höhepunkt erreicht und darnach kommt es zu einem Zurückgehen der Erscheinungen mit Organisation des ausgetretenen Kolloids, und es ergibt ebenfalls eine Vermehrung des interalveolären Bindegewebes.

Das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen möchte ich dahin zusammenfassen:

1. Die Schilddrüsen von Stuttgarter und Leipziger weißen Ratten unterscheiden sich im Gewicht und dem anatomischen Bau. Die Stuttgarter Schilddrüse ist schwerer infolge ihrer Kolloidarmut und ihres relativen Epithelreichtums.

2. Auf kleine Jodgaben reagiert die Schilddrüse der Stuttgarter Ratten mit einer deutlichen Gewichtsabnahme, die auf eine Entfaltung der Drüse und Zunahme ihres Kolloidgehaltes zurückzuführen ist.

3. Die durch kleine Jodgaben bei der Leipziger Ratte hervorgerufenen Schilddrüsenveränderungen sind geringfügiger, grundsätzlich aber die gleichen. Mit großen Jodgaben lassen sich bei den Leipziger Ratten Epithelwucherungen in der Schilddrüse hervorrufen.

4. Die durch Jod erzeugten Veränderungen nehmen mit der Versuchsdauer nicht ständig zu, sondern erreichen nach einer gewissen Versuchszeit ihren Höhepunkt, um sich dann wieder zurückzubilden. Es wird dabei aber nie das Ausgangsstadium wieder erreicht.

5. Die Untersuchungen bilden die anatomische Grundlage für weitere biologische Versuche.

Schrifttum.

Chouke: Endocrinology **14**, 169—173 (1930). — *Hayden, Wenner* u. *Rucker:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, Nr 8, 546—547 (1924). — *Hellwig:* Endocrinology **6**, 161—167 (1930). — *Irsigler:* Beitr. path. Anat. **85**, 221—240 (1930). — *Krauß* and *Monroe:* J. of biol. Chem. **89**, 581—588 (1930). — *MacCarrison:* Indian J. med. Res. **13**, Nr 4, 817—822 (1926). — *Minowada:* Acta dermat. (Kioto) **12**, 423 bis 428 und **12**, 534—538 (1928); Ref. Zbl. Phys. u. exper. Pharm. — *Orator* u. *Schleussing:* Schilddrüse und Kropf am Niederrhein. Jena 1931. — *Rabinowitsch:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 394—397 (1931). — *Tanabe:* Beitr. path. Anat. **73**, 414—431 (1925). — *Wegelin:* Schilddrüse. *Henke-Lubarsch,* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 1—547, 1926 (bisherige Literatur siehe dort). — *Willer:* Über die Ausbreitung und Anatomie der unterfränkischen Struma. Jena 1930.

Lebenslauf.

Am 15. August 1907 wurde ich, Walter Orywall, als Sohn des Chemikers Paul Orywall und seiner Ehefrau Therese geb. Schäfers in Düsseldorf geboren.

Meine Schulbildung erhielt ich im Realgymnasium zu Heilbronn und im Realgymnasium zu Schw. Gmünd. Dort legte ich im Frühjahr 1926 die Reifeprüfung ab.

Danach studierte ich Medizin an den Universitäten Köln, Tübingen und der medizinischen Akademie in Düsseldorf. Im März 1928 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Tübingen, im Juni 1931 das Staatsexamen in Düsseldorf.

Während des praktischen Jahres war ich vom 1. Juli 1931 bis zum März 1932 als Medizinalpraktikant am Marienkrankenhaus in Düsseldorf-Kaiserswerth tätig, seitdem bin ich am pathologischen Institut des städt. Krankenhauses Stuttgart-Cannstatt.

Meine akademischen Lehrer waren in Köln die Herren Professoren: Brandt, Breslau, Darapsky, Esser, Rinkel und Veit; in Tübingen: Borchers, Gänßlen, Graeff, Heidenhein, Lehmann, Müller, Oertel, Thierfelder, Trendelenburg, Vogt; in Düsseldorf: Berg, Boden, Dahmann, Eckstein, v. Haberer, Heubner, Huebschmann, Jarisch, Krauß, Manteufel, Neukirch, Oertel, Schloßmann, Schmidt, Schreuß, Sioli.

Meinen sämtlichen hochverehrten Lehrern möchte ich auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank sagen.